

Japanese Patent Application Kokai Publication No. (JP-A) S63-255231 (unexamined, published Japanese patent application) [Patent Document 8]; publication date: October 21, 1988

Title: Embolic agents

5           This document discloses sintered microparticles of calcium hydroxy apatite or calcium phosphate having an average particle diameter of 10  $\mu\text{m}$  to 1000  $\mu\text{m}$  for use as embolic agents in the treatment of malignant tumors. Antitumor agents may also be adsorbed onto the microparticles. By injecting the particles into an artery leading to a tumor site, the particles are retained within the tumor as a microembolus, stopping the nutrient supply to the tumor, and  
10 maintaining the antitumor agents at the tumor site at a high concentration and for a prolonged period of time. Due to a synergistic effect from the discontinuation of the blood flow and the sustained release of antitumor agents, the invention of this document provides a remarkable antitumor effect.

          The invention disclosed in this document relates to a use, as a microembolus, of injected  
15 calcium hydroxy apatite particles onto which antitumor agents have been adsorbed in the treatment of cancer. However, the document does not suggest orally administering these particles or using these particles as intestinal absorptive antitumor agents.

⑭ 日本国特許庁(JP)

⑮ 特許出願公開

⑯ 公開特許公報(A) 昭63-255231

⑰ Int. Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 33/42

識別記号  
ADU

庁内整理番号  
7431-4C

⑱ 公開 昭和63年(1988)10月21日

審査請求 有 発明の数 2 (全5頁)

⑲ 発明の名称 塞栓剤

⑳ 特 願 昭62-91374

㉑ 出 願 昭62(1987)4月14日

㉒ 発 明 者 鶴 純 明 東京都練馬区田柄3丁目9番7-303

㉓ 出 願 人 株式会社 アルスジャパン 東京都港区浜松町1丁目8番1号

㉔ 出 願 人 鶴 純 明 東京都練馬区田柄3丁目9番7-303

㉕ 代 理 人 弁理士 牧 哲 郎 外2名

明 細 書

1. 発明の名称

塞 栓 剤

2. 特許請求の範囲

- (1) リン酸カルシウムの焼結微小粒体であって、その

焼成温度が600～1350℃で、

化学量論比Ca/Pが1.0～2.0で、

平均粒径が10～1000μmで

あることを特徴とする塞栓剤。

- (2) 焼成温度が600～1350℃で、

化学量論比Ca/Pが1.0～2.0で、

平均粒径が10～1000μmで

あるリン酸カルシウムの焼結微小粒体に、抗  
しゅよう剤を吸着させて成る塞栓剤。

- (3) 特許請求の範囲第1または2項において、

化学量論比Ca/Pが1.65…であることを特  
徴とする塞栓剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、癌のような悪性しゅように有効な塞  
栓療法に用いる塞栓剤の発明である。

(従来技術およびその問題点)

癌による死亡者数は年々増加しており、早期発  
見とともに、切除不能例に対する有効な治療法の  
開発が望まれている。

そこで、しゅよう局所に高濃度の制癌剤を作用  
させる目的で、セルディング(Seldinger)法な  
どの経皮的血管カテーテル法により、制癌剤の動  
脈内ワンショット動注療法が一般に行われるよう  
になった。しかし、ワンショット動注療法も、  
しゅよう局所での一過性の高濃度薬液は得られる  
が、血流による薬剤の流出が速く、しゅよう局所  
で高濃度を長期に維持することはできず、必ずし  
も効率の良い方法とはいえない。

また、ゼラチンスポンジを用いた塞栓療法は有  
効な治療法ではあるが、枝脈外投調部、焼結部、  
門脈内しゅよう栓には効果が乏しく、事実、長期  
の予後は不良である。

このため、診断的有用性があり、ワンショット

動注療法に欠点を補い、血栓療法の治療成績を向上させるための血栓効果をもつる血栓剤の開発が要望されている。

(発明が解決しようとする問題点)

本発明の目的は、それ自体がしゅように対し断続的有用性を発揮すると共に、他の制癌剤と併用することにより制癌剤がしゅよう内で高濃度を保ち、制癌剤としゅようが長時間接触し続けるような血栓効果の高い血栓剤を提供することにある。

(問題点を解決するための手段)

本発明者は、上記目的を達成するため鋭意研究した結果、特定のリン酸カルシウム焼結体が微小血栓としてしゅよう内に停滞して血流を遮断し、併用する制癌剤を徐放性にして著しい抗しゅよう効果を発揮することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明の第1発明の血栓剤は、ハイドロキシ・カルシウム・アパタイト焼結体(HAP)あるいは3リン酸カルシウム焼結体

また、本発明で用いるリン酸カルシウム焼結体の組成において、CaとPとの含有比は $1.0 \leq Ca/P < 2.0$ とすることが好ましい。Ca/Pが上記の範囲を外れると溶解度が増大し制癌剤の徐放性効果が減少するという問題を生じる。

さらに、本発明で用いるリン酸カルシウム焼結体の製造に際して、その焼成温度は $600 \sim 1350^\circ\text{C}$ とすることが好ましい。焼成温度が $600^\circ\text{C}$ 未満では十分に造粒できず、マクロファージのようなモノサイトの吸着性が低下するという問題を生じ、焼成温度が $1350^\circ\text{C}$ を超えるとアパタイト自身が分解して活性状態のセラミックスが形成できないという問題を生じる。

(作用)

本発明の血栓剤を癌のようなしゅよう局部に通ずる動脈に注入すると、微小血栓としてしゅよう内に停滞し、しゅようへの栄養供給を断つと共に、併用する制癌剤を局部に長時間高濃度に保ち、しゅようの発育を抑制する。

(実施例)

(TCP)のようなリン酸カルシウムの焼結微小粒体からなり、その焼成温度が $600 \sim 1350^\circ\text{C}$ で、平均粒径が $10 \sim 1000 \mu\text{m}$ で、且つ化学量論比Ca/Pが $1.0 \sim 2.0$ であることを特徴とする。

また、本発明の第2発明の血栓剤は、焼成温度が $600 \sim 1350^\circ\text{C}$ で平均粒径 $10 \sim 1000 \mu\text{m}$ で且つ化学量論比Ca/Pが $1.0 \sim 2.0$ の、ハイドロキシ・カルシウム・アパタイト焼結体(HAP)あるいは3リン酸カルシウム焼結体(TCP)のようなリン酸カルシウムに、アドリアマイシンやマイトマイシンCなどの他の制癌剤を吸着させることを特徴とする。

本発明で用いるハイドロキシ・カルシウム・アパタイト焼結体あるいは3リン酸カルシウム焼結体は、平均粒径が $10 \sim 1000 \mu\text{m}$ である。平均粒径が $10 \mu\text{m}$ 未満では、動注の際に血流に流され腎臓に詰まりやすいという問題を生じ、平均粒径が $1000 \mu\text{m}$ を超えると、動注が困難であるという問題を生じる。

以下、本発明を実験しゅようやヒト肝癌性しゅように適用した実施例を挙げる。

実施例1

BALB/cマウスの右後肢筋肉内に移植したMeoB-Aしゅようを用い、第1及び第2発明のアパタイト血栓化学療法の効果について検討した。

使用したリン酸カルシウムは、焼成温度 $700 \sim 800^\circ\text{C}$ で、化学量論比Ca/P1.66...、平均粒径 $50 \sim 100 \mu\text{m}$ のハイドロキシ・カルシウム・アパタイト(純粋アパタイト: HAP)である。

しゅよう移植後2週目に同側の総腸骨動脈よりアドリアマイシン(ADR1.5mg/kg)を単独動注した群、アパタイト(HAP20mg/kg)を単独動注した群、アパタイト(HAP)とアドリアマイシン(ADR)を吸着混合して動注した群について、眼底静脈より経時的に採血した血液のADR濃度と動注後30分間のしゅよう内ADR濃度の測定(HPLC法)、および抗

しゅよう効果の判定を行い、各群を比較検討した。

血清 ADR 濃度は、両群とも動注後 2 分でピークを示したが、HAP による塞栓化学療法群は ADR 単独群に比較して 10 分まで有意 ( $p < 0.005$ ) に低値であった。(図 1)。

またしゅよう内 ADR 濃度は HAP-ADR 塞栓療法群で有意 ( $p < 0.001$ ) に高値を示した。すなわち HAP 塞栓化学療法を行うことで、しゅよう内に、より高濃度の ADR が捕獲されたと考えられた(表 1)。

しゅよう発育に対する塞栓療法の効果は、ADR (1.5 mg/kg) 注入のみでは、しゅよう抑制効果が認められなかった。しかし HAP-ADR 塞栓化学療法群では著大なしゅよう発育抑制効果が見られた。また HAP 塞栓療法のみでも ADR 単独に比べてしゅよう発育抑制効果が認められた(図 2)。

#### 実施例 2

肝細胞癌切除不能例の 15 例を対象とした。

た。すなわち PR 以上の奏効率は 47% で、MR 以上を含めたしゅよう縮小効果は 73% であった(図 3)。

#### (発明の効果)

以上説明したように、本発明によれば、特定粒径のハイドロキシ・カルシウム・アパタイト焼結体もしくは、3リン酸カルシウム焼結体のようなリン酸カルシウム粒子を、塞栓療法の塞栓剤として使用すると、生体を刺激することなく、従来の塞栓療法に比し、HAP 塞栓療法では 1 回投与のみで治療効果に改善を認めた。HAP が微小塞栓としてしゅよう内に停滯し、制癌剤は徐放性となり、また HAP による血流遮断との相乗作用によって著しい抗しゅよう効果を認めた。さらに制癌剤の増量も可能である。

本発明の塞栓剤が生体親和性に優れ生体を刺激しないことは、本発明におけるリン酸カルシウムが本来、脊椎動物の骨成分と同一物質か極めてそれに近い物質であることに由来するものと考えられる。またこの物質は無毒性で無抗原性であるか

使用したリン酸カルシウムは、実施例 1 と同様の純粋アパタイト ADR である。

肝臓取扱い規約に準じ、しゅようの拡がりを血管造影、CT より検討し、2 区域以内 5 例、3 区域以内 3 例、4 区域または遠隔転移を有する例 7 例で、これらは塊状型 7 例、結節型 6 例、浸潤型 2 例に区別できた。

薬剤は ADR (20~50 mg) を HAP に混和、吸着したものを用いた。

HAP-ADR の投与は、胃十二指腸動脈への注入について安全性が確認されていないので、固有肝動脈またはそれより肝臓に投与した。治療回数は 1 回であった。

治療効果の判定は、主に血管造影で行い、超音波所見も参考にして、しゅようの面積縮小率について判定した。

治療成績は、50% 以上のしゅよう縮小を認めたもの (PR) は 7 例、20~50% 縮小 (MR) は 4 例、25% 以下の縮小 (NC) は 4 例で、25% 以上の増大 (PD) は認めなかつ

た。副作用もほとんどない。さらに、造影作用を有するからしゅようの位置や大きさを知ることができ、診断においても極めて有用である。

#### 4. 図面の簡単な説明

第 1 図は、アドレマイシン (ADR 1.5 mg/kg) を用いた塞栓化学療法におけるマウスの ADR 血中濃度の時間的変化を示すグラフ。

第 2 図はアドレマイシン (ADR 1.5 mg/kg) を用いた塞栓化学療法におけるしゅようの大きさの時間的変化を示すグラフ。

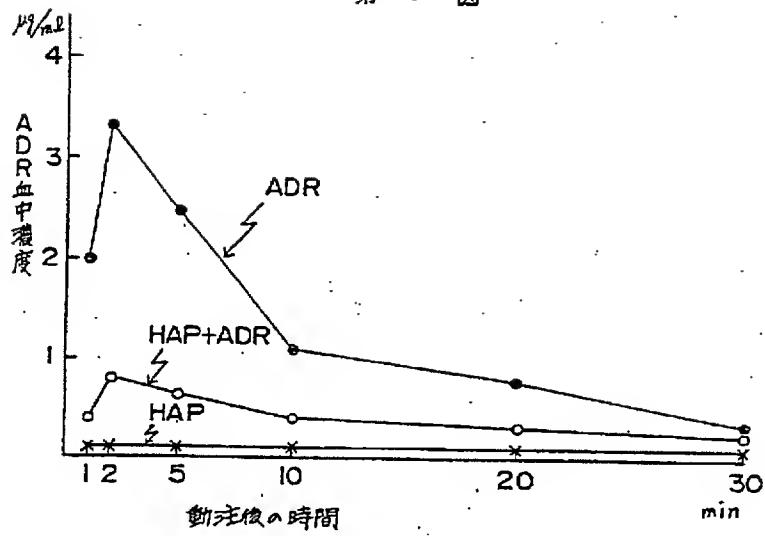
第 3 図は、ヒトの塞栓化学療法におけるしゅようの大きさの時間的変化 15 例を示すグラフ。

第 4 図はアドレマイシン (ADR 1.5 mg/kg) を用いた塞栓化学療法 1 時間後におけるしゅよう内 ADR 濃度の表である。

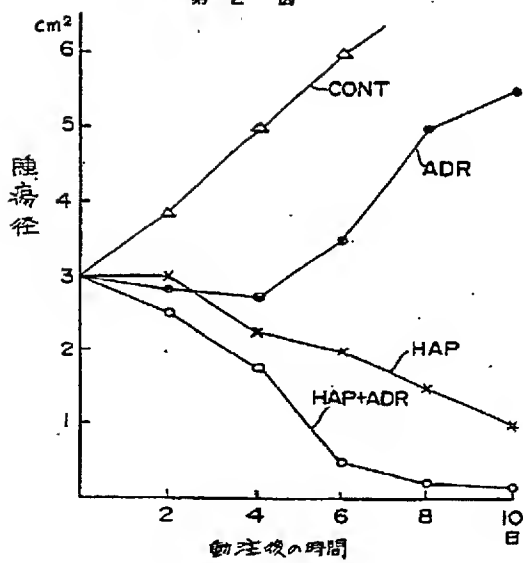
特許出願人 株式会社 アルス・ジャパン  
(ほか 1 名)

代理人 牧 哲郎 (ほか 2 名)

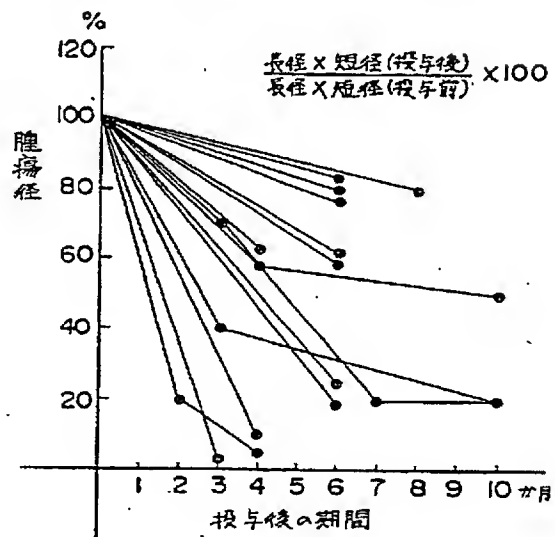
第 1 図



第 2 図



第 3 図



## 第 4 図

ADR (1.5 mg/kg) を用いた嚙栓  
化学療法 1 時間後における腫瘍内 ADR  
濃度

化学療法	ADR 濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )
ADR 単独	4.8
HAP-ADR 嚙栓	11.6
HAP 嚙栓	.0